



J.L. SCHLIENGER  
Service de Médecine Interne et Nutrition,  
CHU de Haute-pierre, STRASBOURG.

## Le trépied athérogène

Les dyslipidémies athérogènes les plus fréquentes sont à composantes multiples et associent peu ou prou les trois éléments constitutifs d'un trépied athérogène :

- le LDL-cholestérol occupe une place prépondérante ainsi qu'en témoignent les bénéfices de sa diminution en prévention primaire et secondaire,
- le HDL-cholestérol, moins accessible aux moyens thérapeutiques, est à la fois cardioprotecteur lorsqu'il est élevé et athérogène lorsqu'il est diminué,
- l'hypertriglycéridémie dont le statut de facteur de risque cardiovasculaire indépendant est plus difficile à affirmer est paradoxalement le meilleur prédicteur de la survenue d'un infarctus du myocarde à l'échelle d'une population.

En fait, il existe des interconnexions importantes entre les sommets de ce trépied dont – à l'exception de l'hypercholestérolémie familiale de type IIa – toutes les composantes sont à considérer et à traiter au besoin par des associations médicamenteuses.

Les études épidémiologiques et d'intervention ont établi de façon formelle l'existence d'une relation graduée, continue et universelle entre la cholestérolémie et la morbidité par les maladies ischémiques du cœur. La meilleure caractérisation analytique des dyslipidémies et les essais thérapeutiques récents ont peu à peu précisé la part des diverses lipoparticules dans l'athérogenèse et, partant, les cibles thérapeutiques.

La part prépondérante de la réduction du LDL-cholestérol dans la prévention cardiovasculaire s'est imposée au point d'aboutir à la formulation de recommandations fondées principalement sur ce paramètre en laissant quelque peu dans l'ombre d'autres anomalies lipidiques d'importance peut-être comparable. Pourtant, le rôle délétère de la diminution du HDL-cholestérol a été conforté par de nombreuses études et est devenu un nouveau chantier de recherche thérapeutique. Quant à l'hypertriglycéridémie (HTG), multiforme, son implication dans l'athérogenèse reste un sujet de débat en raison de son association possible à diverses combinaisons de lipoprotéines athérogènes dont certaines ne sont pas dosées en routine clinique.

Il reste qu'un LDL-cholestérol élevé, un HDL-cholestérol bas et certaines formes d'HTG constituent un trépied athérogène dont chacun des constituants devrait être pris en compte dans une stratégie thérapeutique optimisée.

### ■ LDL-CHOLESTÉROL

L'hypercholestérolémie est l'un des facteurs d'athérogenèse parmi les mieux établis. Dans l'étude MRFIT [1], le risque de cardiopathie ischémique double pour une cholestérolémie passant de 2 à 2,5 g/L et quadruple entre 2 et 3 g/L. C'est le cholestérol contenu dans les lipoprotéines LDL qui est le plus athérogène [2]. Riches en cholestérol (75 % du cholestérol circulant) et en apoprotéine B, les LDL sont issues des VLDL après appauvrissement en triglycérides (TG). L'accumulation des LDL favorise leur passage sous l'endothélium où elles sont peroxydées avant d'être prises en charge par les macrophages qui alimentent ensuite les dépôts lipidiques à l'origine des lésions athéromateuses.

De nombreuses études épidémiologiques observationnelles, des études d'intervention de régression ou des essais thérapeutiques ont définitivement démontré le rôle

des LDL dans l'athérogenèse tant en prévention primaire que secondaire. Dans une méta-analyse de 58 essais thérapeutiques menés à long terme avec un médicament hypocholestérolémiant, dont surtout les statines, il apparaît que la diminution du risque cardiovasculaire est fonction de la diminution de la cholestérolémie et de la durée du traitement [3]. Lorsque le LDL-C diminue de 0,4 g/L, le risque est réduit de 11 % après un an de traitement, de 24 % après 2 ans, de 33 % après 3 ans et de 36 % au-delà. Après plusieurs années de traitement, une diminution de 0,7 g/L de LDL-C se traduit par une réduction du risque de 61 %.

Ces résultats ont consacré le LDL-C comme pivot décisionnel dans les recommandations de prise en charge des dyslipidémies. En réalité, la valeur absolue du LDL-C est un indicateur imparfait du risque cardiovasculaire qu'il convient de relativiser par la coexistence d'autres facteurs de risque. C'est ce que font les recommandations en proposant une valeur seuil différente en prévention primaire selon le nombre de facteurs de risque présents. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, c'est à l'évidence la diminution du LDL-C qui est déterminante quelle que soit la concentration initiale du LDL-C.

Telle est la leçon de l'extraordinaire étude HPS où la réduction des événements obtenue après un traitement par statine est comparable chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec un LDL-C normal ou élevé. De même, le bénéfice obtenu chez des patients hypertendus ou diabétiques après administration d'une statine est indépendant du taux de LDL-C. Par ailleurs, la concentration de LDL-C ne suffit pas à caractériser le potentiel athérogène des LDL, puisqu'elle ne préjuge pas de critères qualitatifs hautement déterminants comme la taille des lipoparticules ou leur état d'oxydation.

Le contrôle du LDL-C est un objectif majeur de la prévention cardiovasculaire. Ce contrôle est dominé par la prescription de statines, inhibiteurs de la HMG-COA réductase et de la synthèse endogène du cholestérol [4]. Une éducation sanitaire et hygiéno-diététique, à visée globalement antiathérogène, est indissociable de ce traitement, même si les performances de ces mesures sur le LDL-C sont très modestes.

### ■ HDL-CHOLESTEROL

Le HDL-C est considéré comme un facteur cardioprotecteur, alors que la partie "non-HDL" du cholestérol est à risque. Les lipoparticules HDL ont une place singulière dans le métabolisme lipidique endogène. Elles se chargent en cholestérol libre estérifié sous l'action de la LCAT pour assurer le retour du cholestérol

contenu dans les cellules vers le foie, puis son élimination dans la bile. Une partie du cholestérol des HDL est échangée contre des triglycérides venant des VLDL sous l'effet de la CETP, cependant que les VLDL se chargent en cholestérol qui se retrouvera secondairement au sein des LDL. Les HDL ont également un effet bénéfique sur l'endothélium vasculaire dont elles favorisent la vasorelaxation. Elles exercent de surcroît un effet inhibiteur sur l'oxydation des LDL et ont un effet anti-inflammatoire avec inhibition de l'expression des molécules d'adhésion [5].

Le rôle cardioprotecteur du HDL-C a été bien démontré dans l'étude de Framingham [6]. Le risque coronarien est réduit de 2 à 3 % pour toute augmentation du HDL-C de 0,01 g/L après ajustement sur les autres facteurs de risque. Un taux de HDL-C bas est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant quoique moins puissant que le LDL-C. En fait, c'est l'équilibre avec d'autres fractions du cholestérol et avec les triglycérides qui détermine le pronostic cardiovasculaire. Dans l'étude INTERHEART [7], c'est l'élévation du rapport ApoB/ApoA1 correspondant à une augmentation du LDL-C ou à une diminution du HDL-C qui est le meilleur paramètre prédictif du risque d'infarctus du myocarde. Dans l'étude PROCAM, le risque cardiovasculaire associé au HDL-C apparaît indépendant des triglycérides en dépit d'une corrélation inverse entre le HDL-C et les triglycérides.

C'est fort de ces données épidémiologiques que les nouvelles recommandations de prise en charge des dyslipidémies ont intégré le HDL-C dans l'évaluation du risque, considérant qu'un HDL-C < 0,50 g/L chez la femme et < 0,40 g/L chez l'homme était un facteur de risque supplémentaire, alors qu'un HDL-C > 0,60 g/L devrait être considéré comme un facteur cardioprotecteur [8, 9].

L'augmentation du HDL-C est un nouvel objectif thérapeutique [10]. Les moyens non pharmacologiques sont à considérer avec intérêt : l'activité physique d'endurance, la réduction pondérale en cas de surpoids, l'arrêt du tabac, une alimentation pauvre en graisse saturée et riche en graisses mono-insaturées et la consommation modérée et régulière d'alcool permettraient d'obtenir une augmentation modérée mais significative du HDL-C.

Les moyens pharmacologiques sont en plein essor. Toutefois, les études d'intervention portant sur le HDL-C sont encore peu nombreuses. Les statines (+ 5 à + 10 %), les fibrates (+ 10 %) et l'acide nicotinique (+ 16 %) sont les moyens actuellement disponibles. Dans la Coronary Drug Project, l'administration d'acide nicotinique était associée à une diminution de 26 % des évé-

ments coronariens à 10 ans et de 11 % de la mortalité à 15 ans. L'étude HAT (HDL Atherosclerosis Treatment) démontre l'intérêt de l'association statine-acide nicotinique chez des sujets en prévention secondaire ayant un HDL-C isolément abaissé. Elle se traduit par une augmentation de 26 % du HDL-C, une diminution de 42 % du LDL-C et de 36 % des TG avec une réduction de 60 % des événements cardiovasculaires. D'autres molécules permettant d'augmenter le HDL-C sont attendues dans les prochaines années. Dans cette attente, il reste que le HDL-C fait partie de l'évaluation du risque cardiovasculaire et que sa correction par les moyens actuels – style de vie et usage de l'acide nicotinique – est un objectif thérapeutique à part entière.

## ■ LES TRIGLYCERIDES

Les hypertriglycéridémies (HTG) sont très hétérogènes. En dehors de l'HTG dite familiale isolée, l'HTG observée dans les dyslipidémies mixtes – les plus fréquentes dans la population générale – est associée à une modification de la composition de l'ensemble des lipoprotéines même lorsque le phénotype ne comporte qu'une HTG. En cas d'HTG, les lipoprotéines riches en cholestérol sont enrichies en triglycérides sous l'effet de la CETP qui catalyse le transfert des esters de cholestérol. Les lipoprotéines LDL enrichies en triglycérides sont hydrolysées par une lipase hépatique, ce qui produit des particules LDL plus petites et plus denses que les particules LDL de référence. Ces LDL, dites de type B, sont plus athérogènes, car elles subissent un processus de peroxydation plus important, ce qui facilite leur entrée dans la paroi artérielle.

Par ailleurs, l'HTG est associée à une diminution du cholestérol HDL. La relation inverse entre les triglycérides et le HDL-C est la conséquence d'un échange des esters du cholestérol des HDL vers les VLDL d'autant plus important que les VLDL, accepteurs du cholestérol, augmentent. Enfin, l'ensemble des lipoprotéines enrichies en triglycérides peut être catalysé en lipoprotéines intermédiaires ou remants de VLDL hautement athérogènes. Ces lipoprotéines font partie du "non HDL-C", terme utilisé dans la dernière version des recommandations nord-américaines pour souligner que ces lipoparticules sont athérogènes. En pratique, le cholestérol contenu dans le VLDL peut être considéré comme normal pour une triglycéridémie < 1,5 g/L.

### ● Athérogénicité des HTG

Le rôle athérogène d'une HTG isolée familiale est discuté [11]. La question cruciale est de savoir si la présence d'une HTG entraîne un risque cardiovasculaire accru où si elle

- ▶ Aucun des constituants du trépied athérogène n'est à négliger.
- ▶ Le LDL-cholestérol peut être athérogène soit parce qu'il est augmenté, soit parce qu'il est constitué de particules petites et denses. Ces dernières sont fréquemment associées à un HDL-C bas et des triglycérides modérément augmentés.
- ▶ Le HDL-cholestérol, cardioprotecteur lorsqu'il est élevé, est un facteur de risque cardiovasculaire à part entière lorsqu'il est bas. Dans ce cas, il est fréquemment associé à une hypertriglycéridémie et à un LDL-C.
- ▶ L'hypertriglycéridémie est athérogène, notamment lorsqu'elle est associée à un HDL bas et à des LDL petites et denses.
- ▶ La diminution du LDL-C s'avère utile dans toutes les situations à haut risque cardiovasculaire même lorsque les valeurs du LDL-C sont dans les limites de la normale.
- ▶ Les associations thérapeutiques statine/fibrates ou statine/ézétrol ou acide nicotinique s'avèrent souvent nécessaires pour gérer au mieux le trépied athérogène et pour atteindre les objectifs fixés par les recommandations.

n'est qu'un marqueur du risque. En effet, l'HTG ne se limite pas à une anomalie lipoprotéique isolée. Il y a différents types d'HTG selon l'association à d'autres anomalies du complexe lipidique avec un potentiel athérogène très différent. L'interprétation pronostique d'une HTG ne peut se faire sans considérer les autres lipoprotéines.

Les réponses données par l'épidémiologie sont ambiguës. Dans l'étude Prospective Parisienne, l'HTG est le meilleur marqueur lipidique du risque d'infarctus du myocarde en cas de diabète de type 2. Dans une méta-analyse portant sur 17 études chez des hommes et 5 chez des femmes, l'analyse univariée montre qu'une augmentation des triglycérides de 1 mmol (0,83 g/L) est associée à un risque relatif de 1,3 chez les hommes et de 1,76 chez les femmes. Après analyse multivariée et ajustement, entre autres, sur le HDL-C, le risque relatif est réduit respectivement à 1,15 et 1,37. Les triglycérides seraient bien un facteur de risque indépendant dont l'impact est plus important chez les femmes que chez les hommes.

Quelques études observationnelles et d'intervention plaident en faveur d'un effet indépendant de l'HTG sur le risque cardiovasculaire. Dans l'étude BECAIT [12] effectuée chez des sujets jeunes en prévention secondaire, la régression ou la stabilité des lésions coronariennes est davantage corrélée avec la diminution des triglycérides et des particules riches en TG qu'avec les concentrations de HDL-C ou de LDL-C. Dans l'étude observationnelle COLTS [13] (Baltimore Coronary Observation Long Term Study), le risque relatif d'évolution des lésions préexistantes est de 1,5 en cas d'HTG, et ce indépendamment du HDL-C.

Le risque est accru au-delà d'une concentration des triglycérides de 1,01 g/L ! L'indépendance relative avec le HDL-C est illustrée par l'étude prospective de la Copenhagen Male Study poursuivie pendant 8 ans [14]. Dans cette étude, le risque relatif d'un sujet situé dans le 3<sup>e</sup> tertile pour les triglycérides est de 2,7 lorsque le taux de HDL-C est situé dans le 3<sup>e</sup> tertile et de 2,1 pour un HDL-C situé dans le 1<sup>er</sup> tertile.

#### ● Triglycérides et HDL-C

Dans l'étude de Framingham [6] poursuivie pendant 30 ans, une HTG > 2,5 g/L multiplie le risque cardiovasculaire par 2,5, mais cette relation disparaît après ajustement sur le HDL-C. Dans l'étude prospective PROCAM, 25 % des événements cardiovasculaires surviennent dans un sous-groupe à haut risque cardiovasculaire caractérisé par un rapport LDL/HDL  $\geq$  5 et une HTG  $\geq$  2 g/L qui ne représente que 4 % de la population de l'étude [15]. Ainsi, le risque cardiovasculaire associé à l'HTG serait principalement lié à la diminution du HDL-C. La relation entre l'HTG et le risque cardiovasculaire n'est ni graduée, ni continue, contrairement à ce qui est décrit pour le LDL-C. Dans l'étude PROCAM, l'HTG perd sa signification de marqueur de risque cardiovasculaire au-delà de 8 g/L.

#### ● HTG et LDL petites et denses

Plusieurs études ont établi le pouvoir athérogène des lipoparticules LDL petites et denses. Les preuves épidémiologiques sont convaincantes, bien qu'il soit difficile de définir ce phénotype de type B [16]. A concentration égale, l'athérogénicité du LDL-C est majorée lorsque les LDL sont petites et denses. Leur reconnaissance peut se faire de façon indirecte par le dosage de l'apoprotéine B qui marque chaque lipoparticule LDL. Son augmentation relative par rapport à la concentration totale de LDL témoigne d'un nombre plus important de lipoparticules LDL qui sont donc plus petites. En cas d'HTG et de HDL-C bas, la probabilité d'avoir un phénotype de type B est très grande. En pratique, les fibrates, dont l'action hypotriglycéridémiant est prépondérante, diminuent le nombre des LDL de petite taille alors que les statines entraînent une diminution constante du LDL-C sans modifier le pourcentage des LDL de petite taille par rapport aux LDL de grande taille. Au total, l'HTG est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dont l'action est médiée par l'accumulation de lipoparticules riches en triglycérides, par la diminution du HDL-C et par l'apparition de LDL petites et denses. On comprend dès lors que l'HTG puisse être un paramètre prédictif du risque cardiovasculaire, à l'instar de la concentration de LDL-C dont le rôle athérogène direct est pourtant mieux défini.

## ■ CONCLUSION

Le trépied athérogène – LDL-C élevé, HDL-C bas, triglycérides élevés – rend compte de la majorité des dyslipidémies athérogènes. L'objectif thérapeutique est de contrôler au mieux chacune de ses composantes dans le respect des recommandations. Les modifications du style de vie sont essentielles, mais habituellement insuffisantes. Le recours aux moyens pharmacologiques, d'efficacité inégale, est souvent nécessaire, au besoin en associant plusieurs molécules pour renforcer leur action [17] et prendre en compte la globalité de la problématique de l'athérogenèse. En situation de haut risque cardiovasculaire, c'est le recours aux statines qui s'impose. ■

## Bibliographie

1. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 1986; 256: 2823-8.
2. GOTTO AM, GRUNDY SM. Lowering LDL cholesterol. *Circulation*, 1999; 99: E1-7.
3. LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statines on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BJM*, 2003; 326: 1423-9.
4. LA ROSH JC, HE J, VUPPUTERI S. Effect of statines on risk of coronary disease. *JAMA*, 1999; 282: 2340-6.
5. VON ECKARDSTEIN A, NOFER JR, ASSMANN G. High density lipoproteins and arteriosclerosis: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 13-27.
6. CASTELLI WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol*, 1992; 70: 3H-9H.
7. YUSUF S, INTERHEART Study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART Study): case control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
8. AFSSAPS 2005. Recommandations pour la prise en charge du patient dyslipidémique.
9. YOUNG CE, KARAS RH, KUVIN JT. High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. *Cardiology Rev*, 2004; 12: 107-19.
10. BREWER HG Jr. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 387-91.
11. AUSTIN MA, HOKANSON JE, EDWARDS KL. Hypertriglyceridemia as cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 7B-12B.
12. YOSHINO G, HIRANO T, KAZUMI. Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) *Nippon Rinsho*, 2001; 59 Suppl. 3: 433-5.
13. MILLER M, SEIDLER A, MOALEMI A. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events. The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1252-7.
14. JEPPESEN J, HEIN H, SUADICANI P, GYNTELBERG F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*, 1998; 97: 1029-36.
15. ASSMANN G, SCHULTE H. Hypertriglyceridemia and increased lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*, 1996; 77: 1179-84.
16. RAPP RJ. Hypertriglyceridemia: a review beyond low-density lipoprotein. *Cardiology Rev*, 2002; 10: 163-72.
17. KASTELEIN J. What future for combination therapies? *Int J Clin Pract*, 2003; 134: 45-50.